PD-1 抑制剂联合呋喹替尼对比呋喹替尼单药后线治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性

陈璐璐，张利苹，李静文，等. PD-1 抑制剂联合呋喹替尼对比呋喹替尼单药后线治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0892

陈璐璐，张利苹，李静文，董文杰，吴欣爱*

基金项目：河南省医学科技攻关计划省部共建项目“DUSP2 通过调控 HSP27/IGF-2 信号通路参与结肠癌西妥昔单抗耐药”（项目编号：SBGJ2018008）。

450052 河南省郑州市，郑州大学第一附属医院肿瘤内科
*通信作者：吴欣爱，博士，主任医师，E-mail: wuxinaizdyfy@163.com

【摘要】 **背景** 结直肠癌发病率较高，转移性结直肠癌（mCRC）已进入靶免治疗新时代，目前关于 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼对比单用呋喹替尼的疗效及安全性的研究罕见报道。**目的** 观察呋喹替尼与 PD-1 抑制剂联用后线治疗三线及以上转移性结直肠癌的疗效和不良反应。**方法** 收集了自 2020 年 6 月至 2022 年 3 月本院收治的 75 例转移性结直肠癌患者的临床资料进行回顾性分析，根据不同的治疗方案分为呋喹替尼组(n=28)和 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组(n=47)。主要研究指标为两组客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、中位无进展生存时间（PFS）和不良反应。**结果** 截至末次随访，单药组和联合组的 ORR 分别为 7.1%和 14.9%，差异无统计学意义(P=0.528)；DCR 分别为 67.9%和 89.4%，两组患者 DCR 间差异有统计学意义（P=0.021）。单药治疗组的中位 PFS 时间为 4.5 个月（95% CI：3.0～6.0）、联合治疗组的中位 PFS 时间为 6.4 个月（95% CI:5.3～7.5），两组间 PFS 差异具有统计学差异（P=0.019），此外，分析了不同类别 PD-1 抑制剂的中位生存时间，结果提示呋喹替尼联合不同类型 PD-1 抑制剂之间的 PFS 无显著差异（P=0.361）。两组不良反应主要为 1-2 级，与单药组相比，在联合治疗组的患者中观察到甲状腺功能减退的发生率显著升高（P=0.043），除此之外，两组其余不良反应发生率比较，差异无统计学意义(P＞0.05)。**结论** PD-1 抑制剂联合呋喹替尼与呋喹替尼单药治疗相比，转移性结直肠癌患者的生存期得到延长，严重的不良反应发生率较低，是一种疗效好、安全性较高的治疗方案。

【关键词】 呋喹替尼；PD-1 抑制剂；转移性结直肠癌；疗效；安全性

Efficacy and safety of PD-1 inhibitor plus fuquitinib versus fuquitinib monotherapy as the third-line and above treatment for metastatic colorectal cancer

CHEN Lulu，ZHANG Liping，LI Jingwen，DONG Wenjie，WU Xinai*
Department of Oncology,The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China
*Corresponding author：WU Xinai, Chief physician, E-mail: wuxinaizdyfy@163.com

【Abstract】 **Background** The incidence of colorectal cancer is high, and metastatic colorectal cancer (mCRC) has entered a new era of target immunotherapy. At present, there are rare reports on the efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with fuquitinib compared with fuquitinib alone.**Objective** To observe the efficacy and adverse reactions of fuquitinib combined with PD-1 inhibitor in the treatment of third-line and above metastatic colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 75 patients with metastatic

colorectal cancer treated in our hospital from June 2020 to March 2022 were collected and analyzed retrospectively. They were divided into two groups according to different treatment regimens: fuquantinib group (n = 28) and PD-1 inhibitor combined with fuquitinib group (n = 47). The main outcome measures were objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median progression-free survival time (PFS) and adverse reactions in the two groups. **Results** As of the last follow-up, the ORR of the single-drug group and the combined group were 7.1% and 14.9%, respectively, and there was no significant difference (P=0.528); the DCR was 67.9% and 89.4%, respectively, and there was a statistically significant difference in DCR between the two groups (P=0.021). The median PFS time of monotherapy group was 4.5 months (95% CI:3.0~6.0), and the median PFS time of combination group was 6.4 months (95% CI:5.3~7.5). There was significant difference in PFS between the two groups.In addition, the median survival time of different types of PD-1 inhibitors was analyzed, and the results showed that there was no significant difference in PFS among different types of PD-1 inhibitors combined with fuquitinib.The adverse reactions of the two groups were mainly grade 1-2. Compared with the single drug group, the incidence of hypothyroidism in the combined treatment group was significantly higher than that in the single drug group (P=0.043). In addition, there was no significant difference in the incidence of other adverse reactions between the two groups (P > 0.05). **Conclusion** Compared with fuquitinib alone, PD-1 inhibitor combined with fuquitinib has longer survival time and lower incidence of severe adverse reactions in patients with metastatic colorectal cancer, so it is an effective and safe treatment.

【Key words】 fuquitinib; PD-1 inhibitor; metastatic colorectal cancer; efficacy; safety

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一，发病率位居恶性肿瘤的第 3 位，死亡率位居恶性肿瘤的第 2 位[1]。在我国，其发病率逐年上升，对于结直肠癌的治疗，早期接受手术切除是目前唯一可根治的治疗手段，但很多患者在初诊时已发现转移失去手术机会[2]。目前，氟尿嘧啶（5-FU）联合奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗靶向治疗是转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer, mCRC）的一、二线标准治疗方案[3]，可有效改善患者的临床疗效，但后期不能耐受化疗不良反应或肿瘤耐药发生复发转移。由于 mCRC 有效的后线治疗选择十分有限，而且经历三线以上的患者因长时间治疗身体素质较前大幅度下降，因此，选用毒副作用少且疗效佳的后线治疗方式有待进一步探索。目前结直肠癌治疗指南上推荐的标准三线治疗药物有瑞戈非尼、呋喹替尼和 TAS-102 等[4]。恶性肿瘤需要周围血管的血供支持得以继续生长[5]。呋喹替尼是一种主要靶向血管内皮细胞表面 VEGFR1、2、3 的口服酪氨酸激酶抑制剂，它是一种小分子药物，能够有效抑制肿瘤的血管生成 [6]。多项研究[7-9]表明，呋喹替尼单药治疗能使晚期结直肠癌患者的生存时间得到有效延长。除靶向治疗外，免疫治疗为晚期结直肠癌患者带来了良好的疗效[10]，代表药物有程序性死亡受体-1（programmed death receptor-1，PD-1）/程序性死亡配体-1（programmed death receptor-1 ligand，PD-L1）抑制剂。但是单独应用免疫治疗的疗效并不理想，特别是在微卫星稳定（microsatalite stability，MSS）的转移性结直肠癌患者中[11]。有研究表明[12]，呋喹替尼和 PD-1 抑制剂的联合协同促进了对肿瘤的抑制作用，形成了更强大的抗肿瘤免疫微环境。目前，关于 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼对比单用呋喹替尼的疗效及安全性的研究罕见报道。因此，本研究探讨了 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼对比单用呋喹替尼治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性，为转移性结直肠癌患者后线治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集自 2020 年 6 月至 2022 年 3 月在郑大一附院接受呋喹替尼加 PD-1 抑制剂或呋喹替尼单药治疗的转移性结直肠癌患者。根据治疗方案不同分为呋喹替尼单药组 28 例（单药组）、呋喹替尼联合免疫治疗 47 例（联合组）。纳入标准（满足下列全部条件）：①年龄在 18 岁至 75 岁之间；②经过组织学和细胞学确诊为，且影像学明确有转移灶的 CRC 患者；③既往接受过标准化疗，二线标准化疗方案失败； ④ECOG 评分≤1 分；⑤至少有一个影像学可测量的靶病灶；⑥预计生存期>3 个月。排除标

准（满足下列任一条件）：①合并有其他原发肿瘤；②对呋喹替尼及 PD-1 抑制剂过敏者；③临床上无法控制的高血压、严重心脏疾病；④有活动性自身免疫性疾病病史；⑤依从性差。

1.2　治疗方法　①呋喹替尼单药组：口服呋喹替尼胶囊，每日 1 次（5mg），连服 3 周，停 1 周，每 28 天为 1 个治疗周期。如果耐受性不好，可以在治疗周期后期减少到 3 或 4mg，如仍无法耐受则停止治疗。②联合免疫治疗组：呋喹替尼使用方法与单药组一致，PD-1 抑用药剂量及时间为卡瑞利珠单抗或信迪利单抗或帕博利珠单抗 200mg、特瑞普利单抗 240mg 静脉滴注第 1 天 ,每 21 天为 1 个治疗周期。呋喹替尼及 PD-1 抑制剂均应用至疾病出现进展或发生了严重不耐受的副作用。

1.3　疗效及不良反应评价　治疗期间每两个治疗周期复查 CT 评估治疗效果。根据 RECIST 1.1 版标准：可分为完全缓解（complete response，CR）、 部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable dis ease，SD）和疾病进展（progression disease，PD）。PFS 定义为从首次接受治疗的时间至首次出现肿瘤进展的时间，或因任何原因导致死亡的时间。ORR=（CR+PR）/ 总和×100%，DCR=（CR+PR+SD）/总和×100%。毒性作用评估基于国家癌症研究所的常见不良事件评价标准 5.0 版（CTCAE 5.0）。

1.4　随访方法　通过电话随访或者查询住院记录对患者定期观察记录，数据的截止日期是 2022 年 05 月 31 日。

1.5　统计学分析　应用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.4 版统计软件进行数据分析。使用卡方检验或 Fisher’s 精确检验对 ORR，DCR 和毒性发生率进行比较。运用 Kaplan-Meier 生存分析方法分析 PFS，绘制 PFS 生存曲线，并采用 Log-rank 法进行检验，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　基线资料　本项研究共纳入患者 75 例，其中男性 42 例（56.0%），女性 33 例（44.0%）；47 例患者接受呋喹替尼加 PD-1 抑制剂治疗（联合组，信迪利单抗 19 例、卡瑞利珠单抗 17 例、特瑞普利单抗 8 例、帕博利珠单抗 3 例），28 例患者接受呋喹替尼单药治疗（单药组）；联合组的中位年龄为 53 岁（30-70 岁），单药组的中位年龄为 55 岁（34-75 岁），对联合组与单药组的基线资料进行单因素卡方检验分析，结果显示：年龄、性别、ECOG 评分、原发部位、病理分化程度、远处转移、基因突变等，两组之间均无统计学差异（P＞0.05）。

表 1 两组患者的基线特征分析〔例（%）〕

Table 1 Baseline characteristics of two groups

资料	PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组（n=47）	单用呋喹替尼组（n=28）	P 值
性别			0.197
男	29（61.7）	13（46.4）	
女	18（38.3）	15（53.6）	
年龄（岁）			0.295
＜60	37（78.7）	19（67.9）	
≥60	10（21.3）	9（32.1）	
ECOG 评分			0.516
0	15（31.9）	11（39.3）	
1	32（68.1）	17（60.7）	
原发部位			0.266
左半结直肠	27（57.4）	20（71.4）	
右半结肠	20（42.6）	8（28.6）	
病理分化程度			0.729
高分化腺癌	4（8.5）	2（7.1）	
中分化腺癌	35（74.5）	19（67.9）	
低分化腺癌	8（17.0）	7（25.0）	
肝转移			0.284
是	26（55.3）	19（67.9）	
否	21（44.7）	9（32.1）	
肺转移			0.744
是	20（42.6）	13（46.4）	
否	27（57.4）	15（53.6）	

原发病灶切除			0.890
是	38（80.9）	23（82.1）	
否	9（19.1）	5（17.9）	
MSI 状态			0.526
MSS	45（95.7）	28（100）	
MSI-H	2（4.3）	0（0）	
化疗线数			0.571
2 线	22（46.8）	15（53.6）	
＞2 线	25（53.2）	13（46.4）	
KRAS			1.000
突变型	18（38.3）	10（35.7）	
野生型	24（51.1）	15（53.6）	
未知	5（10.6）	3（10.7）	
BRAF			0.717
突变型	7（14.9）	2（7.1）	
野生型	34（72.3）	23（82.1）	
未知	6（12.8）	3（10.7）	

2.2 近期疗效

治疗后两组 75 例患者均未获得 CR。47 例患者接受 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼治疗后，7 例（14.9%）获得 PR，35 例（74.5%）获得 SD，5 例（10.6%）PD；ORR 为 14.9%；DCR 为 89.4%。28 例患者单用呋喹替尼治疗后，2 例（7.1%）获得 PR，17 例（60.7%）获得 SD，9 例（32.1%）PD；ORR 为 7.1%；DCR 为 67.9%。两组患者之间的 ORR 差异没有统计学意义(χ^2 =0.399，P=0.528)，两组患者 DCR 间差异有统计学意义（χ^2 =5.345, P=0.021）。见表 2：

表 2　两组患者近期临床疗效比较

Table 2　Comparison of short-term clinical efficacy between the two groups

最佳疗效	联合组（n=47）	单药组（n=28）	P 值
完全缓解	0（0）	0（0）	
部分缓解	7（14.9）	2（7.1）	
稳定	35（74.5）	17（60.7）	
进展	5（10.6）	9（32.1）	
客观缓解率	7（14.9）	2（7.1）	0.528
疾病控制率	42（89.4）	19（67.9）	0.021

2.3 生存资料分析

随访时间截至 2022 年 05 月 31 日，联合组的中位随访时间为 10.5 个月（8.23-10.37 个月），单药组的中位随访时间为 8.5 个月。呋喹替尼联合免疫治疗组和呋喹替尼单药治疗组的中位 PFS 时间为分别为 6.4 个月（95% CI:5.3～7.5）、4.5 个月（95% CI：3.0～6.0），两者之间差异有统计学意义（P=0.019，图 1A）。此外，分析了联合治疗组中不同类别 PD-1 抑制剂的中位生存时间，结果提示呋喹替尼联合不同类型 PD-1 抑制剂之间的 PFS 无显著差异（P=0.361，图 1B）

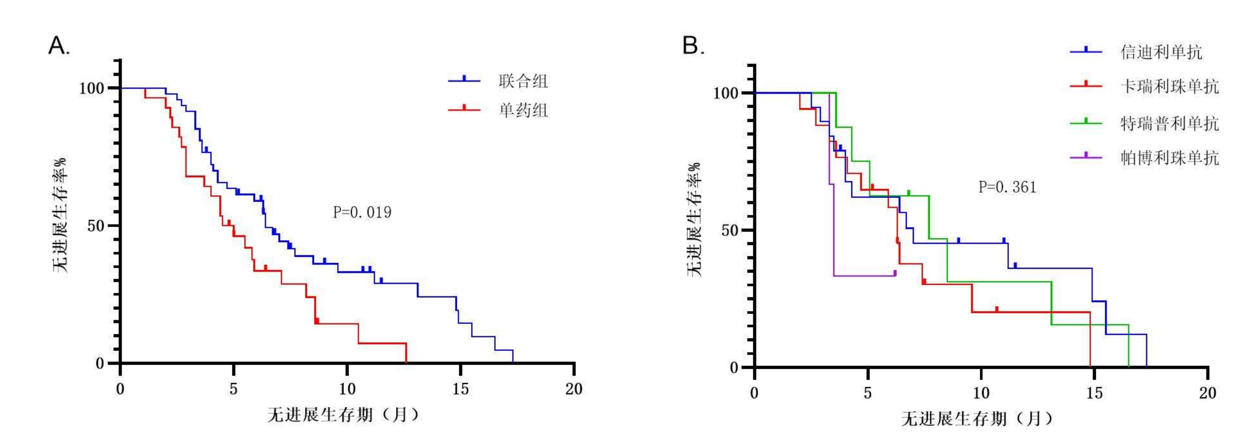


图 1　联合治疗与呋喹替尼单药治疗的 PFS（A）和联合组中不同 PD-1 抑制剂的 PFS（B）

Fig.1　PFS of combination therapy and Fruquintinib monotherapy (A)　and PFS of different categories of PD-1 inhibitors in the combined group (B)

2.4　不良反应

收集单药组和治疗组在治疗期间出现的所有不良反应并进行分级（见表 3）。两组的不良反应多为 1-2 级，主要为高血压、乏力、白细胞减少、血小板低下、贫血、肝功能异常、蛋白尿、手足综合征等。≥3 级不良反应较少见，联合组与单药组相比，在联合治疗组的患者中观察到甲状腺功能减退的发生率显著升高（P=0.043），经对症治疗后得到控制并未影响治疗，除此之外，两组其余不良反应发生率比较，差异无统计学意义(P＞0.05)。在联合组中，2 名患者（4.3%）因免疫相关性肺炎而停止治疗，在单药组中，没有患者因不良反应而停止治疗，治疗过程中两组患者均未因严重不良反应而死亡。

表 3 两组患者治疗过程中的不良事件〔例（%)〕

Tab.3 Adverse events of two groups during treatment

不良反应	任何级别不良反应			≥3 级不良反应		
	PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组（n=47）	单用呋喹替尼组（n=28）	P 值	PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组（n=47）	单用呋喹替尼组（n=28）	P 值
高血压	14（29.8）	9（32.1）	0.831	5（10.6）	3（10.7）	1.000
腹泻	7（14.9）	5（17.9）	0.735	0（0）	0（0）	
便秘	11（23.4）	4（14.3）	0.340	0（0）	0（0）	
乏力	15（31.9）	7（25.0）	0.525	0（0）	0（0）	
恶心和呕吐	8（17.0）	6（21.4）	0.636	0（0）	0（0）	
白细胞减少	10（21.3）	8（28.6）	0.474	3（6.4）	1（3.6）	1.000
中性粒细胞减少	6（12.8）	4（14.3）	1.000	2（4.3）	0（0）	0.526
血小板减少	13（27.7）	8（28.6）	0.932	1（2.1）	3（10.7）	0.285
贫血	17（36.2）	10（35.7）	0.968	2（4.3）	2（7.1）	0.994
转氨酶升高	15（31.9）	10（35.7）	0.736	2（4.3）	1（3.6）	1.000
胆红素升高	7（14.9）	5（17.9）	0.735	0（0）	0（0）	
肌酐升高	4（8.5）	1（3.6）	0.726	1（2.1）	0（0）	1.000
蛋白尿	10（21.3）	7（25.0）	0.709	1（2.1）	1（3.6）	1.000
血尿	10（21.3）	3（10.7）	0.393	0（0）	0（0）	
高脂血症	9（19.1）	6（21.4）	0.811	0（0）	0（0）	
心肌酶升高	2（4.3）	2（7.1）	0.994	0（0）	0（0）	
口腔黏膜炎	2（4.3）	3（10.7）	0.544	0（0）	0（0）	
手足综合征	10（21.3）	6（21.4）	0.988	2（4.3）	2（10.7）	0.994
皮疹	6（12.8）	4（14.3）	1.000	0（0）	0（0）	

甲状腺功能减退	19（40.4）	5（17.9）	0.043	0（0）	0（0）
间质性肺炎	2（4.3）	0（0）	0.526	0（0）	0（0）
声音嘶哑	2（4.3）	0（0）	0.526	0（0）	0（0）

3 讨论

近年来，由于多学科治疗模式的发展，结直肠癌的预后有所改善，然而结直肠癌发病率高、起病隐匿，部分患者初诊时已发生远处转移，约50%的患者最终会出现远处转移，成为结直肠癌患者的主要死亡原因[13]。随着基因检测的出现，结直肠癌精准治疗快速发展，靶向治疗和免疫治疗对于标准化疗失败的转移性结直肠癌患者是十分具有潜力的更优选择。尽管抗血管生成药物改善了肿瘤患者的生存状况，但有效治疗时间过去后不可避免地会产生耐药性。近年来，免疫抑制剂在肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤的治疗中取得了巨大进展，成为目前热门研究方向之一。在晚期结直肠癌患者中，单用免疫治疗仅对于约占 5% 的 dMMR/MSI-H 患者带来持久的临床获益，而对于占 95%的 MSS/pMMR 型 mCRC 患者治疗效果欠佳[14-15] 。国内外陆续展开了多种抗血管生成药物联合免疫抑制剂治疗转移性结直肠癌的相关试验，结果表明联合治疗能显著延长患者的生存时间[16-18]。

我们的研究回顾性分析了 47 例免疫抑制剂联合呋喹替尼、28 例单用呋喹替尼治疗三线及以上转移性结直肠癌患者的初步疗效及不良反应，结果显示，呋喹替尼单药治疗转移性结直肠癌的 PFS 为 4.5 个月，DCR 为 67.9%，相比之下，联合治疗组的 PFS 为 6.4 个月，DCR 为 89.4%，DCR、PFS 均大于呋喹替尼单药组，提示呋喹替尼联合免疫治疗方案用于转移性结直肠癌患者治疗比单药组更有优势。上述现象可能与以下原因有关，一方面，抗血管生成通过增加抗肿瘤/促肿瘤免疫细胞的比例，同时缺氧上调一些抗肿瘤免疫应答的抑制信号，如 IL-6、IL-10 等，以帮助肿瘤逃避免疫监视；另一方面，活化的 T 细胞可以分泌干扰素-γ（IFN-γ），促进肿瘤内皮细胞上 IFN-γ 受体的肿瘤血管正常化和消退 [19]。

本研究在两组中大多数不良反应均为 1-2 级，单药组最常见的不良反应是高血压、乏力、恶心呕吐、骨髓抑制、高脂血症等；与单药组相比，没有患者死于免疫抑制剂联合呋喹替尼联合治疗相关的严重不良反应，最常见的药物相关不良反应包括高血压、便秘、乏力、蛋白尿、肝损伤、手足综合征等，通过对症治疗可减少毒性作用产生。但是，呋喹替尼联合免疫治疗组患者的 1-2 级甲状腺功能减退症明显比呋喹替尼单药治疗组更常见（P=0.042）。在我们的研究中，2 例（4.3%）患者发生 1-2 级免疫相关肺炎，停药后经皮质类固醇治疗后症状和影像学异常最终消退。≥3 级的不良反应主要为高血压、白细胞减少、血小板减少、肝功能异常、手足综合征等，但在对症处理或调整药物剂量后均得到缓解改善，两组均未出现不可控制的不良事件。

综上所述，与呋喹替尼单药治疗相比，呋喹替尼联合 PD-1 抑制剂对于三线及以上治疗转移性结直肠癌具有良好的有效性，极大地改善了患者的生存时间，可以优化呋喹替尼治疗的抗癌效果；而且，PD-1 抑制剂的联合使用并未使严重不良事件增加，具有可接受的安全性。但是本研究也有许多局限性，首先，我们的研究是一项单中心回顾性研究；其次，本研究中联合治疗组使用了四种 PD-1 抑制剂，影响了治疗过程的一致性；第三，纳入的样本量相对较小，需要进一步大规模的随机临床研究。期待更多的探索性研究进一步验证，呋喹替尼联合 PD-1 抑制剂将在晚期结直肠癌中展现更为广阔的治疗前景，为结直肠癌患者带来全新的希望。

作者贡献：陈璐璐进行研究方案的构思与设计、负责撰写论文及统计学分析；陈璐璐、张利苹、李静文进行病例资料的收集与整理及论文的修订；董文杰、吴欣爱进行研究的可行性分析和文章的质量控制及审校、对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA

Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.
[2] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组，中华医学会外科学分会结直肠外科学组，中国抗癌协会大肠癌专业委员会，等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018 版)[J]. 中华消化外科杂志，2018，17(6)：527-539.
[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中华外科杂志，2020，8(58)：561-585.
[4] DONG C, DING Y, WENG S, et al. Update in version 2021 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2020[J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(3): 302-307.
[5] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
[6] Sun Q, Zhou J, Zhang Z, Guo M, Liang J, Zhou F, Long J, Zhang W, Yin F, Cai H, Yang H, Zhang W, Gu Y, Ni L, Sai Y, Cui Y, Zhang M, Hong M, Sun J, Yang Z, Qing W, Su W, Ren Y. Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy. Cancer Biol Ther. 2014;15(12):1635-45.
[7] Xu R, Qin S, Guo W, Bai Y, Deng Y, Yang L, Chen Z, Zhong H, Pan H, Shu Y, Yuan Y, Zhou J, Xu N, Liu T, Ma D, Wu C, Cheng Y, Xu J, Chen D, Li W, Sun S, Yu Z, Cao P, Li J, Chen H, Wang J, Wang S, Wang H, Wang N, Zhang B, Han R, Su W, Guo X, Li J. Subgroup analysis by prior anti-VEGF or anti-EGFR target therapy in FRESCO, a randomized, double-blind, Phase III trial. Future Oncol. 2021 Apr;17(11):1339-1350.
[8] Wang L, Cao H, Jiang C, He W, You Y, Peng K, Jin Y, Xia L. Previous Use of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Agents Decreases Efficacy of Fruquintinib in Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. Front Oncol. 2020 Nov 13;10:587692.
[9] Liu S, Lu L, Pan F, Yang C, Liang J, Liu J, Wang J, Shen R, Xin FZ, Zhang N. Real-World Data: Fruquintinib in Treating Metastatic Colorectal Cancer. Oncol Res. 2022 May4;29(1):25-31.
[10] Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, Martini G, Troiani T, Martinelli E, Ciardiello F. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. Cancer Treat Rev. 2019 Jun;76:22-32.
[11] Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. Front Oncol. 2019 May 14;9:396.
[12] Wang Y, Wei B, Gao J, Cai X, Xu L, Zhong H, Wang B, Sun Y, Guo W, Xu Q, Gu Y. Combination of Fruquintinib and Anti-PD-1 for the Treatment of Colorectal Cancer. J Immunol. 2020 Nov 15;205(10):2905-2915.
[13] Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9.
[14] Toh JWT, de Souza P, Lim SH, Singh P, Chua W, Ng W, Spring KJ. The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy. Clin Colorectal Cancer. 2016 Dec;15(4):285-291.
[15] Korehisa S, Oki E, Iimori M, Nakaji Y, Shimokawa M, Saeki H, Okano S, Oda Y, Maehara Y. Clinical significance of programmed cell death-ligand 1 expression and the immune microenvironment at the invasive front of colorectal cancers with high microsatellite instability. Int J Cancer. 2018 Feb 15;142(4):822-832.
[16] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, Yoshii T, Kotani D, Tamura H, Mikamoto Y, Hirano N, Wakabayashi M, Nomura S, Sato A, Kuwata T, Togashi Y, Nishikawa H, Shitara K. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). J Clin Oncol. 2020 Jun 20;38(18):2053-2061.

[17] Wang F, He MM, Yao YC, Zhao X, Wang ZQ, Jin Y, Luo HY, Li JB, Wang FH, Qiu MZ, Lv ZD, Wang DS, Li YH, Zhang DS, Xu RH. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis. Cell Rep Med. 2021 Aug 27;2(9):100383.
[18] Gomez-Roca CA, Yanez E, Im SA, et al. LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors-Results from the colorectal cancer cohort[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15suppl): 3564.
[19] Yi M, Jiao D, Qin S, Chu Q, Wu K, Li A. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment. Mol Cancer. 2019 Mar 30;18(1):60.